# KINETIK DER PHOTOLYSE VON SULFANILAMID

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

**Joseph Agyakwa**

Saarbrücken

1973

AUS DER FACHRICHTUNG PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
DES FACHBEREICHS 3 - THEORETISCHE MEDIZIN -
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

---

# KINETIK DER PHOTOLYSE VON SULFANILAMID

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von

JOSEPH AGYAKWA

geb. am 24.September 1942 in Fodua (Ghana)

Dekan: Professor Dr.med. G.A. JUTZLER

Referent: Professor Dr. rer. nat. H.J. HAAS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

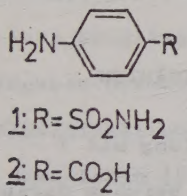
Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 9.11.1973.
abgelegt.

# INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| 1. EINLEITUNG | 3 |
| 1.1. Durch Sulfanilamid bewirkte Methämoglobinämien | 4 |
| 1.2. Durch Sulfanilamid bewirkte Photosensibilisierungen | 9 |
| 2. THEMENSTELLUNG | 18 |
| 3. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE | 21 |
| 3.1. Bestrahlungsapparatur | 21 |
| 3.2. Bestimmung von Sulfanilamid | 23 |
| 4. ERGEBNISSE | 24 |
| 4.1. Bestrahlung wäßriger Lösungen von Sulfanilamid bei 20° und Gegenwart von Luft | 24 |
| 4.2. Bestrahlung von Lösungen von Sulfanilamid in Phosphat-Citrat-Puffer (pH 6,0) bei 20° und Gegenwart von Luft | 26 |
| 4.3. Bestrahlung wäßriger Lösungen von Sulfanilamid bei 20° und Abwesenheit von Luft | 27 |
| 4.4. Bestrahlung wäßriger Lösungen von Sulfanilamid bei 50° und Gegenwart von Luft | 28 |
| 5. DISKUSSION | 30 |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG | 32 |
| 7. LITERATUR | 34 |

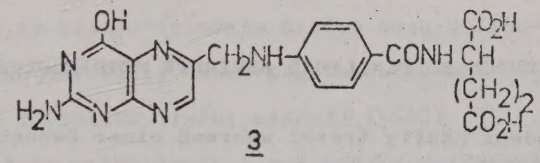
## 1. Einleitung

Sulfonamide dienen in der klinischen Medizin vorwiegend als Chemotherapeutica, Diuretica, Saluretica oder als Antidiabetica. Das erste als Chemotherapeuticum verwendete Sulfonamid war Sulfanilamid (4-Amino-benzol-sulfonsäureamid, 1), das als Antivitamin der 4-Amino-benzoesäure (2) die Biosynthese der Folsäure (3) hemmt. 1 kann daher, wie zahlreiche weitere




1: R= $SO_2NH_2$

2: R= $CO_2H$




3

Sulfonamide, zur Bakteriostase solcher Erreger eingesetzt werden, die 3 sowohl benötigen als auch zu dessen Biosynthese befähigt sind.

Schon bald nach der Einführung des auch heute noch verordneten 1* beobachtete man zahlreiche Nebenwirkungen. Neben verhältnis-

---

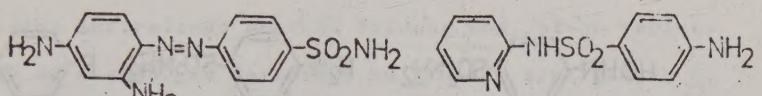
* Eubasept® -Salbe und Zinkpaste, Gynaedron®, Pyodental®, Rectoseptal® -Sulfanilamid, Soledum Amid®, Spuman® (Sulfonamid-Spuman), Sulfa-Mel® Sulfonamid-Honig, Sulfosellan® -Präparate (Sulfosellan-Salbe, Sulfosellan-Puder, Sulfosellan nasale, Sulfosellan nasale "mite"), Tampovagan®-Vaginalkugeln (Tampovagan C-N, Tampovagan PPS), Trikolpon®, Unguforte®, Unguforte® "PBS"-dental.

mäßig harmlosen Störungen des Allgemeinbefindens (Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen)wurden nach der Verabreichung von 1 auch schwerwiegende Komplikationen beschrieben. So beobachtete etwa YOUNG (1937) nach Applikation von 1 eine letal verlaufende Agranulocytose, und HARVEY und JANEWAY (1937) berichteten, daß eine hämolytische Anämie als Folge einer Behandlung mit 1 aufgetreten war.
Die häufigsten Nebenwirkungen beruhen auf einer gesteigerten Bildung von Hämiglobin (Methämoglobin, Met-Hb) oder auf einer Photosensibilisierung, die auf die Verabreichung von 1 zurückzuführen sind.

## 1.1. DURCH SULFANILAMID BEWIRKTE METHÄMOGLOBINÄMIEN

Besonders häufig treten während einer Behandlung mit 1 Cyanosen (ULRICH und YOUNG, 1939) auf. Diese beruhen darauf, daß es nach Verabreichung von 1 zu einer gesteigerten Bildung von Met-Hb kommen kann. Der Mechanismus, der hierzu führt, ist seit einigen Jahren genau bekannt.
Schon bald nach den ersten therapeutischen Anwendungen von 1 erschienen zahlreiche Veröffentlichungen (Beispiele: DISCOMBE, 1937; PATON und EATON, 1937), aus denen hervorging, daß während einer Behandlung mit 1 der Blutgehalt an Met-Hb ansteigt, und auch später wurde immer wieder (Beispiele: HURSCHLER, 1941; MOSER und KRAUSE, 1950) auf die erhöhte Bildung von Met-Hb nach Verabreichung von 1 hingewiesen.
Auch während Behandlungen mit anderen Sulfonamiden (Beispiele: 2,4-Diamino-4'-sulfonamido-azobenzol, 4; 2-Sulfanil-amido-

pyridin, 5) * wurden gesteigerte Oxydationen des roten Blut-



4



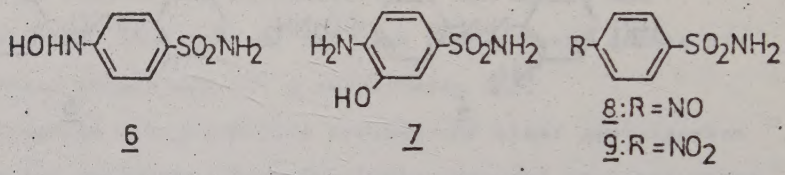
5

farbstoffs beobachtet (GIBBERD, 1937; MOESCHLIN, 1940; BODANSKY, 1951; FRIEDERISZIK und TOUSSAINT, 1960). Besonders Säuglinge im ersten Trimenon bilden nach Sulfonamidgaben Met-Hb in auffällig hohen Konzentrationen (FRIEDERISZIK und TOUSSAINT, 1960; SANDNER, 1962).
Da Hämoglobin (Hb) in vitro durch 1 und andere Sulfonamide nicht verändert wird, müssen nach Verabreichung derartiger Medikamente deren Stoffwechselprodukte für die gesteigerte Oxydation des Hb verantwortlich sein. Ein solches Hb oxydierendes Stoffwechselprodukt von 1 könnte 4-Hydroxyl-

---

* Eubasept® -Salbe und Zinkpaste,
Eubasinum®, Eubasinum® -Makro-Suppositorien,
Eubasinum® -Mikro-Suppositorien.

amino-benzolsulfonsäureamid (6) sein, das von ROSENTHAL und BAUER (1939) sowie von JAMES (1940) nach vorherge-




6 7

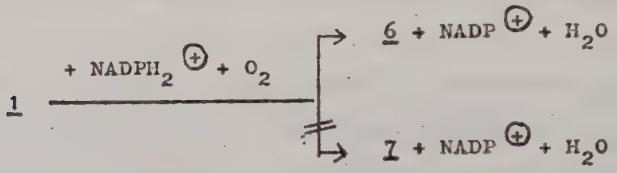
gangener Behandlung mit 1 nachgewiesen wurde. Jedoch zeigten THORPE, WILLIAMS und SHELSWELL (1941), daß die verwendete Nachweismethode unspezifisch ist; sie bezweifelten daher und aufgrund weiterer Experimente, daß 6 im Harn mit 1 behandelter Tiere enthalten ist. WILLIAMS (1946 , 1947) vermutete, im Benzolring hydroxylierte Abkömmlinge von 1 seien für die erhöhte Bildung von Met-Hb verantwortlich. Er hatte nämlich nach Verabreichung von 1 an Kaninchen, Meerschweinchen und an Menschen 3-Hydroxysulfanilamid (3-Hydroxy-4-amino-benzol-sulfonsäureamid, 7, aus deren Harn isoliert, jedoch nicht beachtet, daß 7 möglicherweise durch Umlagerung des vielleicht primär aus 1 entstandenen 6 zustande gekommen war (vgl. dazu die seit langem bekannte, in den Lehrbüchern der organischen Chemie (beispielsweise dem Lehrbuch von FIESER und FIESER, 1965) aufgeführte Umlagerung von Phenylhydroxylamin zu 4- Aminophenol).

Einige Jahre vorher hatten THORPE und WILLIAMS (1941) gefunden, daß 7 in vitro ein nur schwacher Met-Hb-Bildner ist.

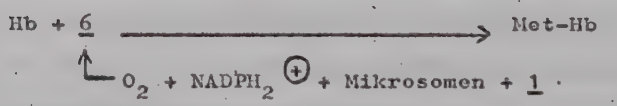
Da bei den üblichen Dosierungen die Blutkonzentrationen von 1 verhältnismäßig niedrig (bis zu höchstens 1 mg / ml Blut) sind, ist 7 mit großer Wahrscheinlichkeit nicht für die in vivo auftretende erhöhte Bildung von Met-Hb verantwortlich zu machen. Im Gegensatz zu 7 hatte sich jedoch 6, das man leicht durch Reduktion von 4-Nitroso-benzol-sulfonsäureamid (8, Seite 6) oder von 4-Nitro-benzol-sulfonsäureamid (9, Seite 6) herstellen kann (BRATTON, WHITE und MARSHALL, 1939; BURTON, McLEOD, McLEOD und MAYR-HARTING, 1940; THORPE und WILLIAMS, 1941; BURTON, 1941; SEVAG, 1943; BAUER und ROSENTHAL, 1944; SCHWARZ und SPECK, 1957), in vitro als starker Met-Hb-Bildner (STÖFFLER, THAUER und UEHLEKE, 1965,1966) erwiesen. 6 verändert schnell das aus Hunde- und etwas langsamer das aus Ochsen-Erythrocyten gewonnene Hb: innerhalb von 2 Stunden oxydiert 1 Mol 6 15 bis 20 Äquivalente HB zu Met-Hb. Nach intravenöser Verabreichung an Hunde erwies sich 6 allerdings als etwas schwächerer Met-Hb-Bildner (HOLZER und KIESE, 1965). BRATTON, WHITE und MARSHALL (1939) hatten bereits früher gefunden, daß der Met-Hb-Gehalt des Bluts von Hunden nach intravenöser Verabreichung von 6 erhöht war, während sich der Blutfarbstoff von Kaninchen nach gleichartiger Behandlung nicht veränderte. WILLIAMS (1946) hatte jedoch bei Kaninchen nach subcutaner Verabreichung von 6 eine Cyanose beobachtet.

1965 fanden THAUER, STÖFFLER und UEHLEKE, daß aus den Lebern von Ratten und von Menschen stammende Mikrosomenfraktionen 1 im Gemisch mit $NADPH_2^+$ und Luft in 6 umwandeln.

6 wurde durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen,

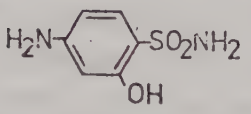



wobei sich auch zeigte, daß andere denkbare Hydroxylierungsprodukte von 1, etwa 7, nicht entstanden waren. Bei Abwesenheit von $NADPH_2$ ⊕ oder Luft bildete sich kein 6. Versetzte man die Gemische aus Mikrosomenfraktion, 1, $NADPH_2$ ⊕ und Luft mit Rinder- oder mit Humanerythrocyten, so bildete sich in diesen Met-Hb in erhöhtem Maße. Arbeitete man unter Ausschluß von Luft, so entstand kein Met-Hb. Da in Gegenwart von 6 auch bei Abwesenheit von Sauerstoff in verstärktem Maße Met-Hb entsteht, muß man annehmen, daß die durch 1 bewirkte Oxydation von Hb auf dem Wege über die Bil-

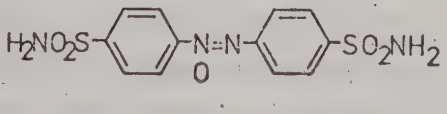



dung von 6 erfolgt. Die erhöhte Met-Hb-Bildung tritt auch dann ein, wenn man 6 durch 8 ersetzt. Andere denkbare Stoff-

wechselprodukte von 1, etwa 7, 2-Hydroxy-4-amino-benzolsulfonsäureamid (10) oder 4,4'-Disulfonamido-azoxybenzol



10



11

(11) erwiesen sich als unwirksam.

Auch für die durch andere Sulfonamide bewirkten Steigerungen der Met-Hb-Bildung und die nach Verabreichung dieser Medikamente zu beobachtenden Cyanosen sind wahrscheinlich Produkte von N-Hydroxylierungen (THAUER, MEIFORTH und UEHLEKE, 1965)verantwortlich.

STÖFFLER, THAUER und UEHLEKE fanden 1966, daß die durch 6 oder 8 bewirkten Erhöhungen der Met-Hb-Bildung in Nabelschnur- schneller als in Erwachsenenerythrocyten eintritt, Dies erklärt die bereits (Seite 5 ) erwähnte Beobachtung, daß Säuglinge nach Sulfonamidgaben in besonders starkem Maße zur erhöhten Bildung von Met-Hb neigen.

## 1.2. DURCH SULFANILAMID BEWIRKTE PHOTOSENSIBILISIERUNGEN

1937 beobachteten MENVILLE und ARCHIBALD 4 Patienten, bei denen sich eine "Sulfanilamid-Dermatitis" entwickelte, als sie sich während einer Behandlung mit 1 dem Sonnenlicht aussetzten. Die Hauterscheinungen, die ausschließlich an dem Licht ausgesetzten Hautpartien auftraten, klangen nach

Absetzen des 1 wieder ab. GOODMAN und LEVY (1937) berichteten zur gleichen Zeit, daß sich bei zwei mit 1 behandelten Patienten, die sich dem Sonnenlicht ausgesetzt hatten, "generalisierte Toxicodermatosen" entwickelt hatten. In diesen Fällen traten die Hauterscheinungen also nicht nur an den der Sonnenbestrahlung ausgesetzten Körperpartien auf. Auch diese Komplikationen, die im Sinne einer Überempfindlichkeit gegen 1 gedeutet wurden, verschwanden nach Absetzen von 1. Zahlreiche analoge Beobachtungen (TEDDER, 1939, dort weitere Literaturangaben) wurden manchmal ebenfalls als Überempfindlichkeit gegen 1, d.h. im Sinne eines allergischen Geschehens gedeutet. Diese Komplikationen gingen gelegentlich mit erheblichem Absinken des Hb, Fieber und schweren Störungen des Allgemeinbefindens einher. Die Hauterscheinungen traten nach Verabreichung von 1 stets besonders intensiv oder ausschließlich an üblicherweise unbedeckten Körperpartien auf. Diese Nebenwirkungen konnten nach Verabreichung von 1 gelegentlich aber auch an normalerweise bedeckten Hautstellen hervorgerufen werden, wenn man diese mit UV-Licht aus künstlichen Lichtquellen bestrahlte.

Ein wesentlicher Beitrag zum Verständnis der durch 1 und Licht bewirkten Hauterscheinungen ist EPSTEIN (1939) zu verdanken. EPSTEIN injizierte 6 gesunden Versuchspersonen intracutan 1 mg 1 und bestrahlte innerhalb der darauffolgenden 24 Stunden (meist 15-45 Minuten nach der Verabreichung von 1) die Injektionsstellen mit dem von einer luftgekühlten Quarz- oder einer Kronmayer-Lampe ausgehenden UV-Licht bzw. mit Sonnenlicht. Alle Probanden zeigten an-

schließend, wie es EPSTEIN nannte, eine "primary photosensitivity" ("photodynamic action"), was sich dadurch zeigte, daß die Injektionsstellen nach Bestrahlung mit einer UV-Erythem-Dosis anschwollen und sich stärker röteten als die umgebende Haut. Die nicht juckenden Rötungen traten innerhalb von 24 Stunden nach der Bestrahlung auf und waren einige Tage später verschwunden, wobei manchmal eine Pigmentierung zurückblieb. Bei 2 der 6 Versuchspersonen entwickelte sich 10 Tage nach Versuchsbeginn, also 8 bis 9 Tage nach Abklingen der bei allen Probanden aufgetretenen Primärreaktion, spontan eine stark juckende, über die Injektionsstelle hinausreichende und 10 bis 14 Tage anhaltende Urtikaria. Wiederholte man nun bei diesen beiden Personen den gesamten Versuch, so trat, auch nach Injektion geringerer Mengen an 1 und Bestrahlung mit kleineren Lichtdosen, die Urtikaria stets bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Versuchsbeginn auf. Nach Ansicht von Epstein zeigten diese beiden Personen nicht nur die bei allen Probanden auftretende "primary photosensitivity" sondern, darüber hinaus, eine "allergic photosensitivity" („photoallergie"). Weitere, zum Teil den noch zu besprechenden Ergebnissen späterer Untersuchungen widersprechende Beobachtungen waren, daß niemals irgendeine Hautreaktion auftrat, wenn man zunächst Lösungen von 1 in Wasser oder in Blutserum bestrahlte und diese Lösungen anschließend injizierte ohne im Anschluß daran die Versuchsperson zu bestrahlen. Wurde ein Proband bestrahlt, ohne daß man zuvor 1 injiziert hatte, so zeigten sich in der Regel ebenfalls

keine photoallergischen Erscheinungen, allerdings traten bei 2 Versuchen photoallergische Reaktionen auf, als 1 injiziert und gleichzeitig eine andere Hautstelle bestrahlt wurde.

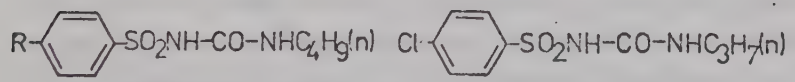
EPSTEIN nahm an, daß die Bestrahlung von 1 ein Hapten ergibt, das die obligate, also die bei allen Probanden auftretende Primärreaktion verursacht, und das dann nichtobligat, d.h. nur bei prädisponierten Personen, zu allergischen Sekundärreaktionen führt.

Die Tatsache, daß die obligate primäre Photosensibilität nach Verabreichung von 1 ("obligate Photoaktivität von 1 ") klinisch nur verhältnismäßig selten in Erscheinung tritt, erklärte BURCKHARDT (1941) damit, daß bei der üblichen, oralen Verabreichung nur ausnahmsweise in der Haut die zur Auslösung der geschilderten Erscheinungen erforderliche Konzentration an 1 erreicht wird. BURCKHARDT bestätigte im Übrigen die Befunde EPSTEINs: nur bei 1 von 7 Personen, die alle nach intracutaner Injektion von 1 und anschließender Bestrahlung mit Sonnenlicht (Bestrahlungsdauer: 120 Minuten) oder Kunstlicht ($\lambda$ > 400 nm, Dauer: 30 Minuten bzw. 300 $\leq \lambda \leq$ 400 nm, Dauer: 1 Minute) eine Primärreaktion zeigten, entwickelte sich eine Photoallergie. BURCKHARDT bezeichnete 1 als eine "indirekt photosensibilisierende Substanz", da es oberhalb von 330 nm kein Licht absorbiert und trotzdem bei der Bestrahlung der Versuchspersonen mit sichtbarem Licht obligat photodynamisch wirkt, ein Widerspruch, den man zwar zu erklären versuchte (SCHWARZ, 1969), der aber bis heute noch immer besteht. Allerdings fand BLUM (1941),

daß nach Injektionen von 1 an der Haut nur dann eine Photoreaktion eintrat, wenn man mit Licht mit Wellenlänge 320 nm bestrahlte.

Auch nach Anwendungen zahlreicher anderer chemotherapeutisch wirksamer Sulfonamide traten Photoallergien auf (IPPEN, 1962).

Photoallergien wurden auch nach Verabreichung antidiabetisch wirksamer Sulfonamide beobachtet (Zusammenfassende Übersicht: EPSTEIN, 1971). So beschrieben BURCKHARDT, SCHWARZ-SPECK und SCHWARZ-SPECK (1957) 2 Patienten, bei denen sich während der Behandlung mit N-Sulfanilyl-N'-n-butyl-harnstoff (12*) Photoallergien entwickelten. Einer der beiden Patienten,



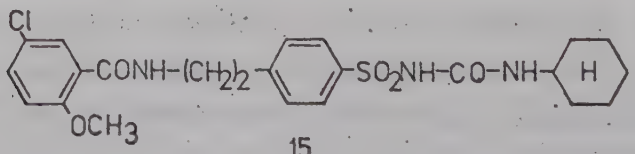

12: R = $NH_2$
13: R = $CH_3$

14

bei dem die Allergie bereits 10 Tage nach Therapiebeginn auftrat (bei dem anderen Patienten zeigten sich die ersten Hauterscheinungen erst 4 Wochen nach Therapiebeginn), hatte

* Carbutamid, Dia-Tablinen®, Invenol®, Nadisan®,

schon früher unter einer Überempfindlichkeit gegen 1 gelitten. Nach Absetzen von 12 gingen in beiden Fällen die allergischen Erscheinungen zurück; bei dem weniger empfindlichen Patienten wurde die Therapie mit N-(p-Tolylsulfonyl)-N'-n-butyl-harnstoff (13*) fortgesetzt, ohne daß nochmals eine Photoallergie auftrat. Dies ist sicher damit zu erklären, daß 13, im Gegensatz zu 12, kein Derivat von 1 ist. Allerdings wurde 13 in anderen Fällen für das Auftreten von Lichtdermatosen verantwortlich gemacht (BURCKHARDT, 1967). Weitere Fälle von Lichtallergien nach Verabreichung von 12 wurden auch von anderen Autoren (SCHREUS und IPPEN, 1958; VÁNKOS und GERÖ, 1959; JUNG und MICHEELS, 1967) beschrieben. Auch das ebenfalls zur Behandlung des Diabetes mellitus dienende N-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-N'-n-propyl-harnstoff (14**) kann gelegentlich zu Photoallergien führen (HITZELBERGER und FOSNAUGH, 1962; FEUERMAN und FRUMKIN, 1973). Auch nach Anwendungen des gleichfalls als orales Antidiabeticum dienenden N-4-[2-



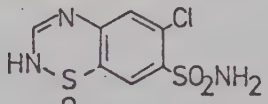

15

* Artosin®, Orinase®, Rastinon®, Tolbutamid.

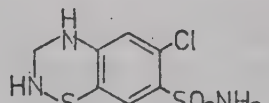
** Chloronase®, Chlorpropamid, Diabetoral®.

(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl] -phenyl-sulfon-N'-cyclohexyl-harnstoff (15*) sind allergische Hautreaktionen beobachtet worden (MÜLLER, BAUER, SCHRÖDER und SAITO, 1969).

Nach Verabreichung diuretisch bzw. saluretisch wirksamer Sulfonamide wurden ebenfalls Photoallergien beschrieben. Beispielsweise wurden derartige Nebenwirkungen nach Anwendungen von 6-Chlor-7-sulfamoyl-2H-benzo-1,2,4-thiadiazin-1, 1-dioxid (16**) und von 3,4-Dihydro-6-chlor-7-sulfamoyl-2H-benzo-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid (17***) beobachtet (MORRINS, 1959; HARBER, LASHINSKY und BAER, 1959; BAER und HARBER, 1961; EPSTEIN, 1961; BURCKHARDT und SUTTER, 1963; JUNG und SCHWARZ, 1965; BURCKHARDT, 1967).




16




17

Einen wesentlichen Fortschritt auf dem Wege zum Verständnis

---

* Euglucon® 5, Glibenclamid.

** Chlorothiazid, Chlotride®.

*** Esidrix®, Hydrochlorothiazid.

der durch 1 bewirkten Photoallergien erzielten SCHWARZ und SPECK (1957). 21 Meerschweinchen erhielten intracutan je 2 mg 1. 16 Tiere wurden 30 Minuten später mit dem ungefilterten, von einer Quecksilberdampflampe emittierten Licht (Bestrahlungsdauer: 30 Minuten) bestrahlt. Bei allen Tieren entwickelte sich im ganzen Bestrahlungsfeld eine intensiv erythematöse, innerhalb von 10 Tagen wieder abklingende Reaktion. Die restlichen 5 Tiere wurden mit dem von einer Kronmayer-Lampe ausgehenden Licht, aus dem der kurzwellige Anteil ($\lambda < 312$ nm) ausgefiltert worden war, bestrahlt (Dauer: 20 Minuten). Bei diesen Tieren traten leichte ödematöse Schwellungen und geringe Rötungen auf, die innerhalb von 2 bis 3 Tagen verschwanden. Im Abstand von je 3 bis 4 Wochen wurde der gesamte Versuch insgesamt drei- bis fünfmal wiederholt. Nach weiteren 4 bis 6 Wochen wurde den Tieren intracutan nochmals 0,15 - 1,5 mg 1 injiziert. Anschließend wurden die Injektionsstellen und zusätzlich niemals zuvor mit 1 behandelte und bestrahlte Hautstellen mit dem gefilterten, von einer Kronmayer-Lampe emittierten Licht bestrahlt (Dauer: 10 Minuten). 9 der 21 Tiere reagierten während 48 Stunden, 3 dieser 9 Tiere sogar während 72 Stunden mit deutlichen Rötungen und Schwellungen an den mit 1 und mit Licht behandelten Stellen. 3 der 21 Tiere reagierten während 48 Stunden, 2 dieser 3 Tiere sogar während 72 Stunden auch an den erstmals nur mit Licht behandelten Hautstellen mit deutlichen Rötungen und ödematösen Schwellungen, während bei Kontrolltieren derartige Reaktionen innerhalb von höchstens 24 Stunden abgeklungen waren.

SCHWARZ und SPECK meinten, daß ein Teil der Tiere während der Versuchsdauer gegen die Kombination der Verabfeichung von 1 und der Bestrahlung überempfindlich geworden waren und faßten dies als Ausdruck einer eingetretenen Photoallergie auf. Um zu klären, ob 1 bei der Entstehung dieser Photoallergie die Rolle eines unspezifischen Katalysators spielt, ob also 1 bei Einwirkung von Licht die Bildung eines Allergens katalysiert, oder ob 1 selbst durch Licht in ein Allergen umgewandelt wird, prüften die Autoren anschließend die Wirkung einiger Oxydationsprodukte von 1. Dabei wurde besonders 6 berücksichtigt, da dieses, allerdings in geringer Menge, bei der in-vitro-UV-Bestrahlung von 1 neben anderen Produkten entsteht (SHINN, MAIN und MELLON, 1939). Während 10 Tagen wurde täglich eine 5 proz. Lösung von 6 17 Meerschweinchen auf den Nacken gepinselt. Nach 8 bis 10 Tagen traten bei der Hälfte der Tiere an den behandelten Stellen Rötungen und ödematöse Schwellungen auf, die nach 2 bis 3 Wochen abgeklungen waren. Die Tiere wurden 2 Wochen später an den gleichen Stellen mit einer 1 proz. Lösung von 6 gepinselt, was bei 3 Tieren nach 8 bzw. 24 Stunden, bei 5 weiteren Tieren erst nach 72 Stunden zu erneuten Rötungen und Schwellungen führte; Kontrolltiere zeigten bei der Behandlung mit 1 proz. Lösungen von 6 keine Reaktionen. Die Tiere, bei denen bei der epicutanen Behandlung mit 6 Reaktionen aufgetreten waren, zeigten auch nach intracutaner Verabreichung von 6 sowie nach intracutaner Verabreichung von 1 und anschließender Belichtung diese Reaktionen. Auch bei den bereits (Seite 16) erwähnten, durch

Verabreichung von 1 und Belichtung sensibilisierten Tieren entwickelten sich nach Behandlung mit 6 Rötungen und Schwellungen.

SCHWARZ und SPECK schlossen aus den Ergebnissen, daß die durch 1 bewirkten Photoallergien dadurch zustande kommen, daß 1 unter Lichteinfluß in 6 umgewandelt wird, und daß dieses als Allergen bzw. als Hapten wirkt.

6, in vivo durch Belichtung aus 1 entstanden, wäre demnach für die nach Verabreichung von 1 und anschließende Lichteinwirkung zu beobachtenden Photoallergien verantwortlich. Da aber 6, auch ohne Lichteinwirkung, ein obligates Stoffwechselprodukt von 1 ist,(vgl. Seite 4 ff.) müßten, falls ausschließlich 6 die nach Verabreichung von 1 zu beobachtenden Photoallergien bewirkt, solche Allergien nach Anwendung von 1 auch ohne Lichteinwirkung auftreten können. Da dies bis jetzt noch niemals beobachtet wurde, ist anzunehmen, daß nicht 6, zumindest nicht diese Substanz alleine, für die bei der Therapie mit 1 zu beobachtenden Photoallergien verantwortlich ist, eine Ansicht, die auch von SCHWARZ und SCHWARZ+SPECK (1972) geteilt wird.

## 2. Themenstellung

Häufig wurde versucht, Produkte der in-vitro-Bestrahlung von 1 zu isolieren und zu charakterisieren. FOX, CLINE und OTTENBERG (1939) fanden, daß 1 bei der Bestrahlung wäßriger Lösungen schnell zerstört wird, und daß dabei verschiedene farbige Produkte entstehen, Befunde, die später bestätigt

wurden (ROTHENSTEIN, SCHWARZ, SCHWARZ-SPECK und STORCK, 1966). In Gegenwart von Sauerstoff wurden sehr verdünnte wäßrige Lösungen von 1 während der Bestrahlung mit dem von einer Quecksilberlampe ausgehenden Licht ($\gtrsim$ 254 nm bzw. $\geq$ 313 nm) zunächst blau, dann gelb, anschließend braun und schließlich grauschwarz. Die Blaufärbung blieb erhalten, wenn man 1, gelöst in Pufferlösungen von pH 6 bis 8, bestrahlte. Wurden Lösungen von 1 in Pufferlösungen von pH 10 bestrahlt, so entwickelte sich eine Rotfärbung, während die Bestrahlung saurer Lösungen von 1 (pH $<$ 6) zu sofortigen Gelb-oder Braunfärbungen führte. Die für die Blaufärbung verantwortliche Substanz wurde teilweise charakterisiert (die Substanz wird im stark Alkalischen rot und im stark Sauren grün, sie kann mit Hydrochinon (18, Seite 20) zu einem farblosen Produkt reduziert werden, das mit verdünntem Bromwasser wieder blau wird), jedoch gelang es nicht, die blaue Substanz in reiner Form zu isolieren; so steht die Konstitutionsaufklärung noch aus. Möglicherweise handelt es sich um einen Phenoxazin-Farbstoff, der sich von 7 ableiten könnte, das seinerseits durch Umlagerung von primär gebildetem 1 entstanden sein könnte (vgl. Seite 6 ).

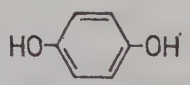
Wie bereits(Seite 17) erwähnt, wiesen SHINN, MAIN und MELLON (1939) nach, daß bei der Bestrahlung wäßriger Lösungen von 1 geringe Mengen an 6 entstehen. 6 wurde jedoch nicht isoliert.

ROSENTHAL und BAUER (1940) fanden, daß bei der UV-Bestrahlung wäßriger Lösungen von 1 auch Ammonium- und Sulfationen

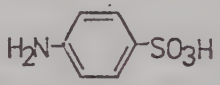
entstehen.

NAITO und MIZOGUCHI (1958) berichteten, daß bei der UV-bestrahlung von 1 und einigen anderen Sulfonamiden "Sulfabraun" entsteht, das nicht näher untersucht wurde. So ist bis jetzt nicht klar, ob Sulfabraun, was nicht zu erwarten ist, chemisch einheitlich ist.

SULSER (1962) fand, daß bei der Bestrahlung von 1 auch



18



19

Sulfanilsäure (19)entsteht.

SCHWARZ (1969) untersuchte mit Hilfe papierchromatographischer Verfahren die Zusammensetzung bestrahlter wäßriger Lösungen von 1. Er fand, daß solche Lösungen je nach der Bestrahluhgsdauer neben unverändertem 1 mindestens 11 Produkte enthalten, deren Rf-Werte, Anfärbbarkeit und Fluoreszenz beschrieben, die aber großteils nicht genau charakterisiert wurden, sodaß ihre endgültige Identifizierung noch aussteht.

Bei der Durchsicht der Veröffentlichungen, die in-vitro-Bestrahlungen von 1 beschreiben, fiel auf, daß quantitative Angaben über die Photolysegeschwindigkeit von 1 fehlten. Es sollte daher versucht werden, solche Daten zu

gewinnen. Es ist zu hoffen, daß genauere Kenntnisse über die Geschwindigkeit der photochemischen Veränderungen von 1 sowohl für in Gang befindliche Versuche zur Isolierung und Charakterisierung von Bestrahlungsprodukten von 1 als auch für vorgesehene Untersuchungen zur weiteren Aufklärung des Entstehungsmechanismus der durch 1 bzw. seine Bestrahlungsprodukte bewirkten Photoallergien nützlich sein werden.

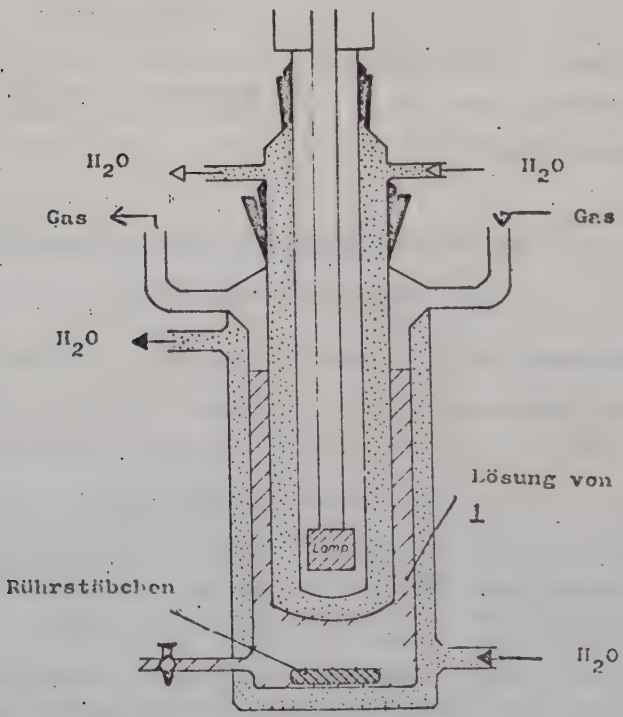
## 3. B E S C H R E I B U N G  D E R  V E R S U C H E

### 3.1. BESTRAHLUNGSAPPARATUR

Die Bestrahlungen von 1 erfolgten in einer Apparatur, deren Schema in Abbildung 1 (Seite 22) dargestellt ist. Die Lampe (UV-Lampe, Typ TQ 81 NS mit Quecksilber-Hochdruckstrahler, 0,3 kW, Firma HERAEUS, Hanau) steckte über einer Schliffverbindung in einer mit thermastatisiertem Wasser durchspülten Manschette. Diese tauchte, ebenfalls über eine Schliffverbindung, in den gleichfalls mit thermostatisiertem Wasser umspülten eigentlichen Bestrahlungsraum (Fassungsvermögen: etwa 180 ml). In diesen Bestrahlungsraum wurden die zu bestrahlenden Lösungen eingefüllt. Durch den unten angeschmolzenen Hahn konnten Proben entnommen werden, ohne die Bestrahlungen unterbrechen zu müssen. Während der Versuche wurde mit Hilfe eines Magnetrührers so schnell gerührt, daß die gesamte Bestrahlungsflüssigkeit homogen vermischt wurde. Durch die beiden seitlich angeschmolzenen Stutzen konnte ein Gas, etwa Stickstoff, zu- bzw.

abgeleitet werden; so war es möglich, auch in luft- bzw. sauerstoffreier Atmosphäre zu arbeiten (vgl.Abschnitt 4.3).

Abbildung 1. Bestrahlungsapparatur

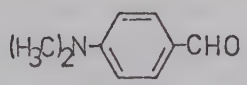



Da während der Bestrahlung für analytische Zwecke nur jeweils wenige ml entnommen werden mußten, blieb das Volumen der Bestrahlungsflüssigkeit während eines Versuchs praktisch konstant.

## 3.2. BESTIMMUNG VON SULFANILAMID

Während der Bestrahlung wurden Proben (0,02 ml) entnommen, die zwischen $2 \cdot 10^{-5}$ und $6 \cdot 10^{-5}$ g (1,16 bis 3,48 $10^{-7}$ Mol) 1 enthielten. Die Proben wurden auf Dünnschichtplatten (Aluminiumoxid-Typ E-Fertigplatten, Firma MERCK AG, Darmstadt) aufgetragen. Nach Chromatographie im System Chloroform - Methanol - (80 : 15, V : V , Laufstrecke: etwa 15 cm) und Trocknen wurden die 1 enthaltenden Flecke aufgrund ihrer Fluoreszenz (Mineralight-Lampe UVS-12, Ultraviolett Products Inc, San Gabriel, California, USA) lokalisiert, abgekratzt und mit 5 ml Methanol eluiert.

Die quantitative Bestimmung des im Eluat enthaltenen 1 erfolgte in Anlehnung an die von WAGNER und WANDEL (1966) angegebene Vorschrift. Ohne vorheriges Abfiltrieren des Aluminiumoxids wurde mit 1 ml einer 0,25 proz. Lösung von N,N-Dimethyl-4-amino-benzaldehyd (20) in N Salzsäure ver-




20

setzt. Man ließ 30 Minuten bei 20° stehen, filtrierte nun das Aluminiumoxid ab und bestimmte die Extinktion des durch Umsetzung von 1 und 20 entstandenen Azomethinfarbstoffs bei 440 nm. Für die Gewinnung der Leerwerte kratzte man eine

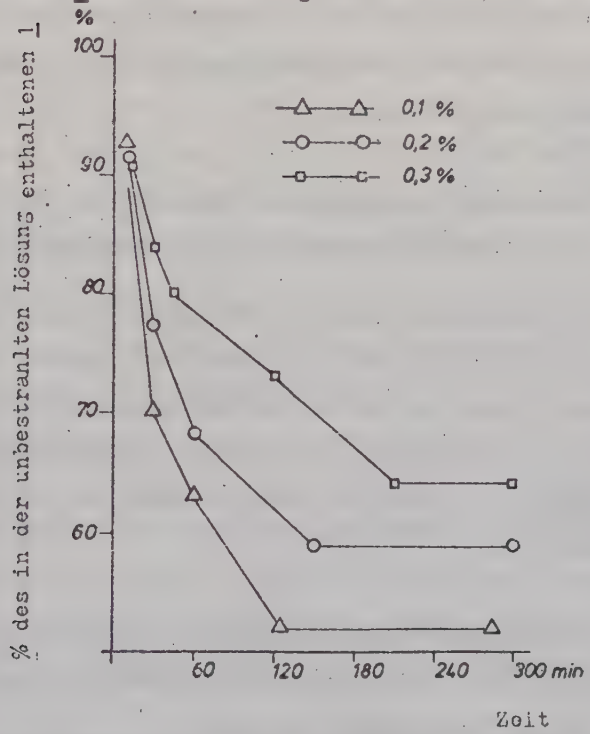
gleichgroße Fläche Aluminiumoxid von dem freigebliebenen Teil der Dünnschichtplatte ab und behandelte mit Methanol und 20 wie bei der Analysenlösung. Aus der gegen den Leerwert gemessenen Extinktion der Analysenlösung wurde an einer Eichkurve, die nach Dünnschichtchromatographie definierter Mengen von 1 gewonnen worden war, die in der entnommenen Probe enthaltenen Mengen an 1 abgelesen. Die Ergebnisse solcher Bestimmungen von 1 sind in den Abbildungen 2, 3 und 4 (Seite 25,26und29) wiedergegeben.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. BESTRAHLUNG WÄSRIGER LÖSUNGEN VON SULFANILAMID BEI 20° UND GEGENWART VON LUFT

Die Ergebnisse gehen aus Abbildung 2 hervor. Man sieht, daß innerhalb von 2 bis 3 Stunden je nach der Ausgangskonzentration etwa 35 bis 50 % des eingesetzten 1 photolysiert werden, während der Rest an 1 auch bei weiterer Bestrahlung unverändert bleibt. Je geringer die Ausgangskonzentration an 1 ist, umso größer ist das Ausmaß der Photolyse. Unabhängig von der Ausgangskonzentration verläuft die Umwandlung von 1 zu Beginn der Bestrahlung besonders schnell.

Abbildung 2. Bestrahlung wäßriger Lösungen von 1 bei 20° und Gegenwart von Luft




Die Lösungen waren nach 2- bis 3-stündiger Bestrahlung braun und undurchsichtig trübe geworden. Außerdem änderte sich während der Bestrahlungen die Acidität. Beispielsweise sank der pH-Wert einer 0,2 proz. Lösung von 1 innerhalb von 15 Minuten nach Bestrahlungsbeginn von 6,0 auf etwa 4,6 und stieg dann innerhalb der nächsten 45 Minuten wieder auf etwa 4,8, um sich bei weiterer Bestrahlung nicht mehr zu verändern (vgl. Abbildung 3, Seite 26).

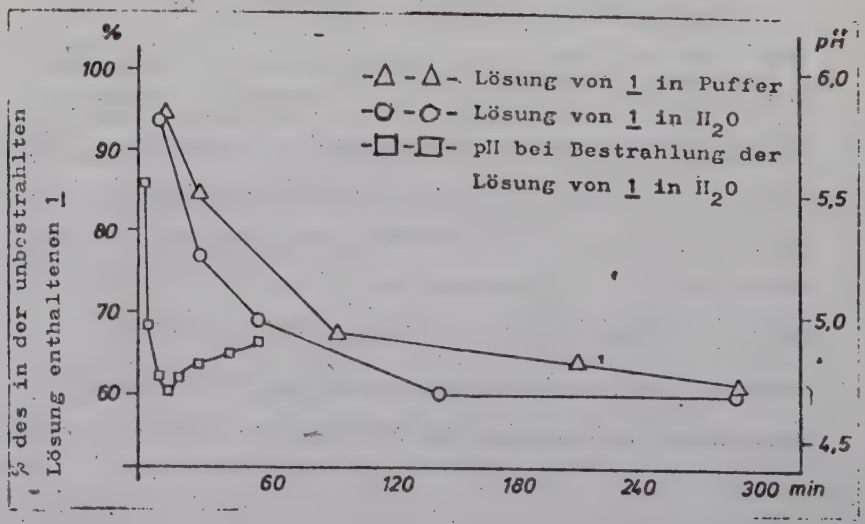
Es wurde daher zunächst angenommen, daß die während der Bestrahlung auftretende Braunfärbung, die Trübung, die pH-

Änderung, die Anwesenheit von Sauerstoff, das Arbeiten bei 20° oder eine Kombination dieser Faktoren für die partielle Photostabilität des 1 verantwortlich ist. Die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen zeigten jedoch, daß diese Annahme unzutreffend ist.

## 4.2. BESTRAHLUNG VON LÖSUNGEN VON SULFANILAMID IN PHOSPHAT-CITRAT-PUFFER (pH 6,0) BEI 20° UND GEGENWART VON LUFT

Das bei der Bestrahlung einer 0,2 proz. Lösung von 1 erhaltene Ergebnis geht aus Abbildung 3 hervor. In die Abbildung 3 wurde des leichteren Vergleichs wegen, nochmals das schon in Abbildung 2 (Seite 25) wiedergegebene Ergebnis der Bestrahlung einer 0,2 proz. wäßrigen Lösung von 1 eingezeichnet.

ABBILDUNG 3. Bestrahlung einer 0,2 proz. Lösung von 1 in Wasser bzw. in Phosphat-Citrat-Puffer von pH 6,0 bei 20° und Gegenwart von Luft.



Man sieht, daß auch bei der Bestrahlung des in der Pufferlösung gelösten 1, d.h. bei während der Bestrahlung konstant bleibendem pH-Wert, 1 fast ebenso schnell und in gleichgroßem Ausmaß wie bei der Bestrahlung einer wäßrigen Lösung photolysiert wird. Daraus folgt, daß die im Abschnitt 4.1. erwähnte pH-Änderung nicht dafür verantwortlich sein kann, daß bei der Bestrahlung 0,2 proz. wäßriger Lösungen etwa 60 % des eingesetzten 1 unangegriffen bleibt.

Die bestrahlten Pufferlösungen waren nach 3 Stunden deutlich weniger braun und weniger trübe als die bestrahlten wäßrigen Lösungen. Daraus folgt, daß auch die bei der Bestrahlung wäßriger Lösungen von 1 zu beobachtenden starken Braunfärbungen und Trübungen nicht für die partielle Photostabilität von 1 verantwortlich sein können, sonst hätte das Ausmaß der photochemischen Veränderung von 1 beim Bestrahlen seiner Lösung in der Pufferlösung größer sein müssen als bei der Bestrahlung seiner gleichkonzentrierten Lösung in Wasser.

## 4.3. BESTRAHLUNG WÄßRIGER LÖSUNGEN VON SULFANILAMID BEI 20° UND ABWESENHEIT VON LUFT

Bei der Bestrahlung einer 0,2 proz. Lösung von 1 in Abwesenheit von Luft (durch die Lösung wurde während der Bestrahlung sauerstoff-freier Stickstoff geleitet) wird 1 mit gleicher Geschwindigkeit wie in Anwesenheit von Luft photolysiert. Man erhält also eine Konzentrations-Zeit-Kurve, die mit der in Abbildung 2 (Seite 25) wiedergegebenen, nach Bestrahlung der 0,2 proz. Lösung erhaltenen Kurve deckungs-

gleich ist. Allerdings waren die bei Abwesenheit von Luft erhaltenen Lösungen heller und weniger trübe.

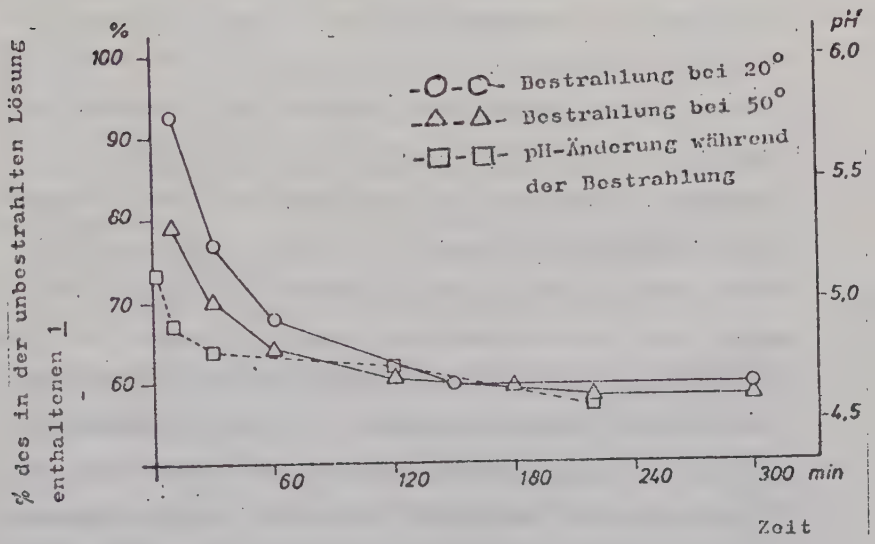
Dies bedeutet, daß Sauerstoff keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der photochemischen Umwandlung von 1 hat, daß er aber, ebenso wie die bei Bestrahlung wäßriger Lösungen von 1 auftretende pH-Änderung (vgl. die entsprechenden Angaben in den Abschnitten 4.1. und 4.2.), die Trübung und das Ausmaß der Braunfärbung verstärkt. Das erhaltene Ergebnis zeigt ferner, daß die Trübung und die Braunfärbung für die partielle Photostabilität des 1 nicht verantwortlich sein können, was die in Abschnitt 4.2. gezogenen Schlußfolgerungen bestätigt.

## 4.4. BESTRAHLUNG WÄßRIGER LÖSUNGEN VON SULFANILAMID BEI 50° UND GEGENWART VON LUFT

Die Ergebnisse gehen aus Abbildung 4 hervor. In die Abbildung 4 wurde, wiederum des leichteren Vergleichs wegen, nochmals das schon in Abbildung 2 (Seite 25) wiedergegebene Ergebnis der bei 20° durchgeführten Bestrahlung einer 0,2 proz. wäßrigen Lösung von 1 eingezeichnet. Man sieht, daß 1 bei 50° zwar schneller verschwindet als wenn man bei 20° bestrahlt, daß aber das Ausmaß der photochemischen Veränderung von 1 bei 20° und bei 50° gleichgroß ist. Der einzige Unterschied besteht darin, daß beim Arbeiten bei 50° der pH-Wert kontinuierlich sinkt und, anders als beim Arbeiten bei 20°, bei fortschreitender Reaktion nicht wieder ansteigt. Allerdings wurde in einem Fall ein erneuter An-

stieg beobachtet. Worauf diese Diskrepanz beruht, ist nicht sicher zu sagen.

Abbildung 4. Bestrahlung einer 0,2 proz. Lösung von 1 in Wasser bei 20° bzw. 50°.



## 5. D I S K U S S I O N

Aus den in Abschnitt 4 dargestellten Ergebnissen geht hervor, daß die Geschwindigkeit und das Ausmaß der photochemischen Umwandlung von 1 bei gegebener Ausgangskonzentration unabhängig davon sind, ob man Lösungen von 1 in Wasser oder in Phosphat-Citrat-Puffer (pH 6,0) bestrahlt, und ob man in Gegenwart oder in Abwesenheit von Sauerstoff arbeitet. Daraus ergibt sich, daß die photochemische Veränderung von 1 weder auf einer Reaktion mit angeregtem Sauerstoff beruht noch der Mitwirkung von Protonen bedarf. Es ist vielmehr anzunehmen, daß 1 durch Hydroxylradikale (durch partielle Photolyse des Wassers entstanden) verändert wird, und daß Sauerstoff, unter Mitwirkung von Protonen, die durch Einwirkung der Hydroxylradikale primär aus 1 entstandenen Reaktionsprodukte im Sinne der Bildung von "Sulfabraun" (NAITO und MIZOGUCHI, 1958) weiter verändert. Für die Vermutung, daß nicht Sauerstoff, sondern Hydroxylradikale an der primären photochemischen Veränderung von 1 beteiligt sind, spricht nicht nur die Tatsache, daß bei Bestrahlung wäßriger Lösungen von 1 sehr viele Produkte entstehen (vgl. die Ausführungen in Abschnitt 2), sondern die in nicht weiter verfolgten Vorversuchen gemachte Beobachtung, daß sich Lösungen von 1 in wasserfreiem Pyridin bei Bestrahlung nicht verfärben.

Da das Ausmaß der photochemischen Umwandlung von 1 unabhängig von der Menge des entstehenden Sulfabrauns ist, kann dieses nicht für die beobachtete partielle Photobeständig-

keit von 1 verantwortlich sein. Vielmehr müssen ein oder mehrere andere Reaktionsprodukte für die Stabilität des noch nicht photolysierten 1 sorgen. Die Frage, ob diese Vermutung zutrifft, wird nur durch die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu beantworten sein. Zur Lösung dieser Problematik wird insbesondere die qualitative und quantitative Untersuchung der verschiedenen Reaktionsprodukte herangezogen werden müssen. Erste Versuche haben bereits zur Isolierung kleiner Mengen von 2 Substanzen geführt, die offensichtlich verschieden von den bisher schon bekannten Photolyseprodukten (vgl. die Ausführungen im Abschnitt 2) sind. Beispielsweise enthält die eine der beiden Substanzen keinen Schwefel aber wesentlich mehr Sauerstoff als 1.

Diese Untersuchungen sollen fortgesetzt werden. Die Photolyseprodukte sollen zunächst isoliert und ihre Konstitutionen ermittelt werden. Anschließend wird zu prüfen sein, ob eines dieser Produkte für die durch Verabreichung von 1 und Bestrahlung auszulösenden Photoallergien verantwortlich ist. So sollte auch die Frage nach der Rolle von 6 bei der Entstehung der Photoallergien (vgl. die Ausführungen auf Seite 17) beantwortbar werden. Weiterhin wird zu prüfen sein, welches der Bestrahlungsprodukte von 1 für die partielle Photobeständigkeit dieses Sulfonamids verantwortlich ist. Schließlich wird zu untersuchen sein, ob ein solches Bestrahlungsprodukt in der Lage ist, mit 1 oder anderen Sulfonamiden behandelte Patienten vor Lichtdermatosen und Photoallergien zu schützen.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Sauerstoffhaltige 0,1 bis 0,3 proz. wäßrige Lösungen von Sulfanilamid (1) werden während der Bestrahlung mit dem von einem Quecksilber-Hochdruckstrahler ausgehenden Licht braun und trübe (Entstehung von "Sulfabraun"). Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt mit steigender Temperatur zu. Der Photolyse fallen, unabhängig von der Reaktionstemperatur, etwa 35 bis 50 % des eingesetzten 1 anheim, der Rest wird nicht verändert. Während der Photolyse sinkt der anfängliche pH-Wert (6,0) zunächst schnell um etwa 1,4 Einheiten und steigt dann wieder um etwa 0,2 Einheiten.

2. Für die Photostabilität von etwa 50 bis 65 % des eingesetzten 1 sind weder die pH-Änderung noch die Anwesenheit von Sauerstoff noch das entstandene Sulfabraun verantwortlich, da sowohl bei Bestrahlung einer Lösung von 1 in einer Pufferlösung von pH 6,0 als auch bei Ausschluß von Sauerstoff die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Photolyse von 1 unverändert bleiben, obwohl weniger Sulfabraun entsteht.

3. Für die partielle Photostabilität des 1 ist, zumindest, ein nicht in Sulfabraun enthaltenes Photoprodukt verantwortlich.

4. Die photochemische Veränderung von 1 wird vermutlich durch die Reaktion mit Hydroxylradikalen eingeleitet. Alle oder einige der primär entstehenden Photoprodukte werden

anschließend durch Sauerstoff und Protonen im Sinne der Bildung von Sulfabraun verändert.

## 7. L I T E R A T U R


BAER, R.L. and HARBER, L.C. — Photosensitivity to Drugs.Studies in Man and Guines Pigs A.M.A.Arch.Derm. 83, (1961): 7 - 14.

BAUER, H. and ROSENTHAL, S.M. — 4-Hydroxylaminobenzenesulfonamide, its Acetyl Derivatives and Diazotiation Reaction J.Amor.chem.Soc. 66, (1944): 611 - 614.

BLUM, H.F. — Photosensitivity due to sulfanilamide J.invest.Derm. 4, (1941): 159 - 173.

BODANSKY, O. — Methemoglobinemia and methemoglobinproducing compounds Pharmacol.Rev. 3, (1951) : 144 - 196.

BRATTON, A.C., WHITE, H.J. and MARSHALL, E.K. jr. — Comparision of Certain Pharmacological and Antibacterial Properties of p-Hydroxylaminobenzenesulfonamide and Sulfanilamide Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 42, (1939): 847 - 853.

BURCKHARDT, W. — Untersuchungen über die Photoaktivität einiger Sulfanilamide Dermatologica (Basel)83, (1941): 63 - 69.

BURCKHARDT, W. Photoallergisches Exanthem durch Esidrix Dermatologica (Basel) 135, (1967): 305.

BURCKHARDT, W. Photoallergisches Exanthem durch Rastinon Dermatologica (Basel) 135, (1967): 305 - 306.

BURCKHARDT, W. und SCHWARZ-SPECK, K. und M. Photoallergische Ekzeme durch Nadisan Schweiz.med.Wschr.87, (1957): 954 - 956.

BURCKHARDT, W. und SUTTER, T. Photoallergische Arzneiexantheme durch Hydrochlorthiazid Z.Haut- u. Geschl.Kr. 34; (1963): 105 - 108.

BURTON, H. p-Hydroxylaminobenzenesulphonamido Its Preparation and Dimorphism Chem.and Ind. 1941: 449.

DISCOMBE, G. Sulphaemoglobinaemia following Sulphanilamide Treatment Lancet 232, (1937): 626 - 627.

EPSTEIN, S. Photoallergy And Primary Photosensitivity To Sulfanilamide J.invest.Derm. 2, (1939): 43 - 51.

EPSTEIN, J.H. Year Book of Dermatology Chicago 1971.

FEUERMAN, E. and FRUMKIN, A. — Photodermatitis Induced by Chloropropamide. Dermatologica (Basel) 146, (1973): 25 - 29.

FIESER, L.F. und FIESER, M. — Organische Chemie. Weinheim 1965.

FOX, C.L., CLINE, J.E. and OTTENBERG, R. — Products of Ultraviolett Irradiation of Sulfanilamide. J.Pharmacol.exp.Ther. 66, (1939): 99 - 106.

FRIEDERISZICK, K.F. und TOUSSAINT, W. — Nebenwirkungen eines modernen "Langsulfonamids" bei therapeutischer Anwendung im Säuglingsalter. Med.Klin. 55, (1966): 459 - 461.

GIBBERD, G.F. — Prontosil and similar compounds in the treatment of puerperal hemolytic streptococcus infections. Brit.med.J. 2, (1937): 695; zit. nach: STÖFFLER, E., THAUER, R.K. und UEHLEKE, H. (1966).

GOODMAN, M.H. and LEVY, C.S. — The Development of a Cutaneous Eruption (Toxicodermatosis). J.Amer.med.Ass. 109, (1937): 1009; zit. nach: TEDDER, J.W. (1939).

HARBER, L.C., LASHINSKY, A.M. and BAER, R.L. — Photosensitivity Due to Chlorothiazide and Hydrochlorothiazide New.Engl.J.Med. 261, (1959): 1378 - 1381.

HARBER, L.C., LASHINSKY, A.M. and BAER, R.L. — Skin Manifestations of Photosensitivity due to Chlorothiazide and Hydrochlorothiazide J.invest.Derm. 33 (1959): 83 - 84.

HARVEY, A.M. and JANEWAY, C.A. — Development of Acute Hemolytic Anemia During Administration of Sulfanilamide (Para-Aminobenzenesulfonamide) J.Amer.med.Ass. 109, (1937): 12; zit.nach: TEDDER,J.W. (1939).

HITZELBERGER, J.F. and FOSNAUGH, R.P. — Photosensitivity due to chlorpropamide J.Amer.med.Ass. 180, (1962): 142 - 143.

HOLZER, N. and KIESE, M. — The Formation of Hemiglobin by p-Hydroxylaminobenzensulfonamide in vivo and in vitro Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 251, (1965): 222 - 224.

HURSCHLER, H. Die Toxicität der Sulfanilamid Derivate für das Blut und das blutbildende System im Tierversuch (Innenkörperanämien) Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 197 (1941): 438-456.

IPPEN, H. Lichtbeeinflußte Arzneimittel-Nebenwirkungen an der Haut Dtsch.med.Wschr. 87, (1962): 480 - 486, 544 - 548.

JAMES,GV. The Isolation Of Some Oxidation Products Of Sulphanilamide From Urine Biochem.J. 34, (1940): 640 - 647.

JUNG, E.G. and SCHWARZ, K. Photoallergy to Jadite with Photocross reactions to Derivatives of Sulphanilamide Int.Arch.Allergy 27, (1965): 313 - 317.

JUNG, H.D. und MICHEELS, K.H. Allergotoxische Komplikationen am Hautorgan durch orale Antidiabetika Dtsch.med.Wschr. 92 (1967): 1464 - 1467.

KRAUSE, P. und MOSER, P. — Sulfonamidcyanose, Plasmolemmflecke und Heinzkörperbildung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 211, (1950): 468 - 481.

MENVILLE, J.G. and ARCHINARD, J.J. — Skin Eruption in Patients Receiving Sulfanilamide. J.Amer.med.Ass. 109, (1937): 1009; zit.nach: TEDDER,J.W. (1939).

MOESCHLIN, S. — Innenkörperanämien durch Entstehen von Methämiglobin infolge Dagenan-Wirkung (Sulfapyridin). Schweiz.med.Wschr. 70, (1940): 786 - 790.

MÜLLER, R., BAUER, G., SCHRÖDER, R. and SAITO, S. — Summary Report of Clinical Investigation of the Oral Antidiabetic Drug HB 419 (Glibenclamide). Horm.Metab.Res.1 Suppl. (1969): 88 - 92.

NAITO, S. und MIZOGUCHI, S. — Photolysis of medicaments.III. Sulfamine derivatives. Yakuzaigaku 18, (1958): 48 - 50; zit.nach: Chem.Abstr. 53, (1959): 6533.

NORRINS, A.L. Chlorothiazide Drug.Eruptions Involving Photosensitization A.M.A. Arch.Derm. 79,(1959):592.

PATON, J.P.J. and EATON, J.C. Sulphahaemoglobinaemia and Methaemoglobinaemia Following Administration of p-Aminobenzenesulphonamide Lancet 232 (1937): 1159 - 1162.

ROTHENSTEIN, J., SCHWARZ, K, SCHWARZ-SPECK, M. and STORCK, H. Role of in vivo- and in vitro-formed Decomposition Products of Sulfanilamides and Phenothiazines in Photoallergy; Relationship of Spectrophotometric Findings to in vivo Reactions Int.Arch.Allergy 29, (1966): 1 - 22.

ROSENTHAL, S.M. and BAUER, H. Studies In Chemotherapy X. Colorimetric Tests for Aromatic Hydroxylamines and for Further Oxidation Products of Aromatic Amines. Thein Demonstration in the Urine Following Sulfanilamide Administration Publ.Hlth.Rep. (Wash.) 54, (1939): 1880 - 1890.

ROSENTHAL, S.M. and BAUER, H. — Breakdown Of Sulfanilamide Molecule By Ultra-Violett Irradiation Or Chemical Oxidation
Science 91,(1940): 509.

SANDNER, U. — Methämoglobinämien und Innenkörperanämien als Sulfonamid-Nebenwirkung bei jungen Säuglingen
Kinderärztl.Prax. 30, (1962): 199 - 204.

SCHREUS, H.T. und IPPEN, H. — Photoallergie, hervorgerufen durch ein orales Antidiabeticum
Dtsch.med.Wschr. 83, (1958): 98 - 100.

SCHWARZ, K.J. — Experimentelle Untersuchungen zur Photoallergie gegen Sulfonamide und Chlorpromazin
Dermatologica (Basel) 139, Suppl.I, (1969): 1 - 88.

SCHWARZ, K. und SCHWARZ-SPECK, M. — Persönliche Mitteilung (1972).

SCHWARZ, K. und SPECK, M. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Photoallergie der Sulfonamide Dermatologica (Basel) 114, (1957): 232 - 243.

SEVAG, M.G. — Properties of p-Hydroxylaminobenzene-sulfonamide and a Related Molecular Complex J.Amer.Chem.Soc. 65, (1943): 110 - 113.

SHINN, L.E., MAIN, E.R. and MELLON, R.R. — Conversion of Sulfanilamide into p-Hydroxylamino-benzenesulfonamide by Ultraviolett Irradiation Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 42, (1939): 736 - 738.

STÖFFLER, G., THAUER, R.K. und UEHLEKE, H. — Methämoglobinbildung durch p-Hydroxyl-aminobenzolsulfonamid in Nabelschnur- und Erwachsenen-Erythrocyten Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 251, (1965): 196.

STÖFFLER, G., THAUER, R.K. und UEHLEKE, H.
Methämoglobinbildung durch p-Hydroxylamino- und p-Nitroso-benzolfulfonamid in Nabelschnur- und Erwachsenen-Erythrocyten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 252, (1966): 359 - 367.

SULSER, H.
Photochemische Kupplung des Sulfanilamids und aromatischer Amine an Eiweiß und andere hochmolekulare Verbindungen
Arch.Klin.exp.Derm. 215, (1962): 266 - 278.

TEDDER, J.W.
Toxic Manifestations In The Skin Following Sulfanilamide Therapy
Arch.Derm.Syph. (Chicago) 39, (1939): 217 - 227.

THAUER, R.K., MEIFORTH, A. und UEHLEKE, H.
Methämoglobinbildung durch Sulfonamide im System Leber-homogenat, Erythrocyten, NADPH und Sauerstoff
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Path.Pharmak. 252, (1965): 291 - 296.

THAUER, R.K.; STÖFFLER, G. und UEHLEKE, H.

N-Hydroxylierung von Sulfanilamid zu p-Hydroxylaminobenzolsulfonamid durch Lebermikrosomen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 252, (1965): 32 - 42.

THORPE, W.V. and WILLIAMS, R.T.

Studies In Detoxication 9. The Synthesis Of Some Possible Biological Oxidation Products Of Sulphanilamide
Biochem.J. 35, (1941): 61 - 65.

THORPE, W.V., WILLIAMS, R.T. and in part Shelswell, J.

Studies In Detoxication 8. On The Alleged Formation Of p-Hydroxylamino-benzenesulphonamide And p-Aminophenol From Sulfanilamide In Vivo, On The Colour Reactions Used For Their Detection, And On The Possible Formation Of Aminophenolsulphonamides
Biochem.J. 35,(1941): 52 - 60.

ULRICH, H.J. and YOUNG, T.R.

Sulfanilamide and complications of scarlet fever
J.Mo.med.Ass. 36, (1939): 445 -447; zit. nach: Chem.Abstr. 34, (1940): 4806.

VÁNKOS, J. und GERÖ, A. Photodermatose, hervorgerufen durch Sulfanilylbutylharnstoff
Medizinische 1959 I: 1115 - 1118.

WAGNER, G. und WANDEL, J. Versuche zur quantitativen Bestimmung dünnschichtchromatographisch getrennter Sulfonamide
Pharmazie 21, (1966): 105 - 109

WILLIAMS, R.T. The metabolism of sulphonamides 2. The isolation and identification of 3-hydroxysulphanilamide as the oxidation product of sulphanilamide in the rabbit
BiochemJ. 40, (1946): 219 - 222.

WILLIAMS, R.T. The metabolism of sulphonamides 3. The detection of 3-hydroxysulphanilamide in the urine of hospital patients trated with sulphanilamide
Biochem J. 41, (1947): 1 - 6.

YOUNG, C.J. Agranulocytosis and Para Amino Benzene Sulphonamide
Brit.med.J. 2, (1937): 105 - 106;
zit.nach: TEDDER, J.W. (1939).

# L E B E N S L A U F

Am 24.September 1942 wurde ich in Fodua (Ghana) geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Methodistische Volksschule in Fodua und von 1953 bis 1955 die Katholische Volksschule in Prasu (Ghana). Von 1956 an war ich Schüler der Accra-Academy in Accra (Ghana), wo ich im Juni 1960 das "West African School Certificate" erhielt. Anschließend besuchte ich die Mfantsipim School in Cape Coast (Ghana) und erwarb dort im Juni 1962 das "London G.C.E. Advanced Level" für Botanik, Chemie und Zoologie.

Von September 1962 bis September 1963 arbeitete ich an der Höheren Schule Okwapimman in Akropong Akwapim (Ghana) als Lehrer für Biologie und Chemie.

Am 4.Januar 1964 kam ich als Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes nach Deutschland.

Von Sommersemester 1964 bis Sommersemester 1967 studierte ich Medizin an der Universität Würzburg, ab Wintersemester 1967/68 setzte ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes fort.

Nach bestandenem Staatsexamen (17.Juli 1970) war ich als Medizinalassistent tätig im Kreiskrankenhaus Crailsheim (5.August 1970 bis 5.Dezember 1970), im Knappschafts-krankenhaus Quierschied (9.Dezember 1970 bis 15.April 1971), in der Universitäts-Kinderklinik Homburg (20.April 1971 bis 31.August 1971) sowie im Institut für Physiologische Chemie der Universität des Saarlandes (1.September 1971 bis 29.Februar 1972).

Am 20.August 1971 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 1.März 1972 bis zum 30.Juni 1972 war ich wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Physiologische Chemie der Universität des Saarlandes. Seit dem 1.Juli 1972 bin ich als Assistenzarzt in der Universitäts-Nervenklinik Homburg (Abteilung für Kinder und Jugendliche) tätig.

# D A N K

Herrn Professor Dr. rer. nat. H.J. HAAS danke ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation sowie für die vielseitige Unterstützung, die er mir zukommen ließ.